

CARACTERIZACIÓN DEL ÁREA NUCLEAR DE LOS EPITELIOCIDOS DE LOS TÚBULOS RENALES EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Autores:

Belkis Angela Cabrera Roche¹, Raúl López Pérez², Angie Machado Martínez³, María de los Angeles Madrigal Castro⁴, Mirelis Rivero Hernández⁵, Danelis Garcia Moya⁶

1. Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesora asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba .

2. Especialista de Segundo Grado en Histología. Master en Educación Médica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

3. Especialista de Primer grado en EGI e Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Santa Clara. Villa Clara. Cuba

4. Técnica en cito histopatología .Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

5. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Bioquímica. Profesora Instructora. Universidad de Ciencias Médicas Santa Clara. Villa Clara. Cuba. .

6. Especialista de Primer Grado en MGI. Residente de Anatomía Humana de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba

Correo electrónico del primer autor: belkisacr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Para el diagnóstico de las neoplasias malignas renales son útiles los procedimientos morfométricos cuantitativos porque complementan los métodos cualitativos utilizados tradicionalmente. Se realizó un estudio descriptivo transversal del carcinoma de células renales con el objetivo de describir el área nuclear de los epitelioCIDOS de los túbulos renales en los diferentes tipos histológicos de esta enfermedad. Se estudiaron 30 biopsias de pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara entre enero de 2012 y diciembre de 2013. Las mediciones realizadas permitieron determinar el área nuclear al

utilizar el programa de computación Image J[®]. El carcinoma cromóforo presentó mayores valores promedio de la variable morfométrica estudiada. De igual manera los distintos tipos histológicos de esta neoplasia mostraron diferencias de los valores promedios en esta variable.

Introducción

El riñón humano es un órgano complejo que tiene como función principal realizar la filtración de los productos residuales de la sangre y producir orina, con la finalidad de garantizar la excreción de sustancias finales del metabolismo como urea, ácido úrico y creatinina.¹

Las neoplasias malignas constituyen en la actualidad una de las primeras causas de muerte a nivel mundial y las que afectan este órgano, representan el 20 por ciento de todas las muertes provocadas por cáncer en el hombre y el cuatro por ciento en las mujeres. La patología neoplásica renal es muy diversa. El adenocarcinoma renal, también conocido como carcinoma de células renales (CCR); representa más del 90 por ciento de los tumores malignos que afectan a este órgano.^{2,3}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2004, lo clasificó en cuatro categorías principales: carcinoma de células claras (80 por ciento), carcinoma papilar, tipos 1 y 2 (10 por ciento), carcinoma cromóforo (cinco por ciento), y de los conductos colectores (uno por ciento).^{2,4}

La bibliografía que se refiere a la clasificación descrita por Fuhrman la cual resulta ser la más utilizada por la mayoría de los patólogos desde su creación, a pesar del inconveniente de estar determinada por la subjetividad de los observadores.⁴⁻⁶

Para minimizar estos errores subjetivos se desarrollan diferentes sistemas de magnificación de imágenes y de medición mediante microscopía óptica, con la idea de obtener una cuantificación objetiva de los diferentes parámetros.^{7, 8}

Con el advenimiento de la computación ha surgido la posibilidad de digitalizar las imágenes, lo que se une en la actualidad a la existencia de programas de computación que con un mínimo de recursos son capaces de determinar los

parámetros fundamentales utilizados en el diagnóstico anatomopatológico cuantitativo como complemento del diagnóstico cualitativo básico .⁹

Este método se basa en el procesamiento digital de imágenes empleando medios informáticos. De esta manera los parámetros morfométricos constituyen una herramienta que permite una mejor comprensión de los procesos patológicos.^{10, 11}

La incidencia mundial anual de carcinoma de células renales se incrementa cada año.¹² En Cuba, esta enfermedad se manifiesta de igual manera y se reporta una incidencia anual aproximada de 1210 casos.⁸ De manera particular durante los últimos años en la provincia de Villa Clara también se ha constatado un incremento de las cifras incidentales. (Anuario Estadístico. Departamento Anatomía Patológica del Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara).

Al tener en cuenta los datos estadísticos anteriormente y con el propósito de establecer parámetros cuantitativos que apoyen el diagnóstico cualitativo tradicional, es que nos motivamos a realizar el presente estudio.

OBJETIVOS

1. Describir el área nuclear de los epitelocitos de los túbulos renales en el carcinoma de células renales.
2. Determinar si existen diferencias en los distintos tipos histológicos del carcinoma de células renales esta variable morfométrica.

Materiales y métodos

El presente trabajo fue realizado en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, durante el período comprendido desde octubre de 2012 a abril de 2016. Se realizó un estudio descriptivo transversal de las características del área nuclear de los epitelocitos de los túbulos renales en los diferentes tipos de carcinoma de células renales de aquellos pacientes diagnosticados con esta enfermedad en el Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la provincia de Villa Clara.

La población de estudio quedó constituida por 30 pacientes que resultaron diagnosticados con carcinoma de células renales en el período de enero del 2012 a diciembre del 2013 a partir de los resultados de las biopsias realizadas. No fue necesario aplicar ninguna técnica de muestreo.

Como criterio de inclusión se tuvo en cuenta la adecuada calidad en la preparación de las láminas histológicas de las biopsias.

Técnicas, métodos y procedimientos de recopilación de la información

Del archivo del departamento de Anatomía Patológica se tomaron los bloques de parafina que contenían las muestras de tejidos y fueron trasladados al Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" donde se obtuvieron cortes seriados de grosor uniforme (cinco micrómetros), apropiado para la realización de las observaciones morfométricas.⁴⁴ Se colocaron en portaobjetos y se colorearon con la técnica de hematoxilina/eosina.

La observación de las láminas histológicas se realizó utilizando el microscopio óptico binocular Optech con lente ocular de 10X y objetivo de 40X. Las imágenes fueron captadas con una cámara digital Canon Power Shot G11 acoplada al mismo; para efectuar las mediciones se utilizó el sistema morfométrico Image J[®],^{38,39}

A cada una de las 30 láminas histológicas seleccionadas se le tomaron 10 microfotografías. Se midieron los núcleos de aquellas células en los que se observaron bien los nucléolos. Se estudiaron 10 núcleos por cada microfotografía. De cada núcleo se obtuvo el área nuclear.

1. Área nuclear

- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Definición Operacional: Medida en micrómetros cuadrados (μm^2).
- Definición Conceptual: Es la medida de la extensión de un plano comprendido de un determinado perímetro. Se determinó con el contorno de los núcleos. La computadora brinda su valor de forma automática.

Técnicas, métodos y procedimientos para el análisis de la información

El procesamiento estadístico se realizó con el apoyo del paquete de programas estadístico SPSS (System Package for the Social Sciencies) versión 21.0 para Windows.

La estadística descriptiva nos permitió realizar la descripción de la variable morfométricas estudiada a través de la utilización de las medidas de tendencia central y de dispersión relativa: media aritmética y desviación estándar.

Para determinar si existen diferencias en los distintos tipos histológicos del carcinoma de células renales en la variable morfométrica se aplicó la prueba no paramétrica H de Kruskall-Wallis

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los valores del área **nuclear** de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales. En la misma se observa que en el carcinoma cromóforo el área nuclear presentó un valor promedio mayor que en el resto de los tipos histológicos ($59,90 \pm 3,35$ micrómetros cuadrados), sin embargo el valor de la desviación estándar de esta variable resultó menor en este tipo de neoplasia en comparación con los demás tipos histológicos de CCR. Por su parte, el carcinoma papilar presentó el menor valor promedio del área nuclear (36,45 micrómetros cuadrados), con una desviación estándar de 12,60 micrómetros cuadrados. En este mismo orden de ideas se corroboró que el carcinoma de células claras fue el tipo histológico que mayor desviación estándar presentó (21,21 micrómetros cuadrados); hecho que pudiera estar en relación con un mayor número de pacientes portadores de este tipo de cáncer ($n= 21$) los cuales presentaron diferentes grados de diferenciación celular donde el tamaño del núcleo varía y se incrementa a medida que estos aumentan.

El Gráfico 1, por su parte, muestra los valores promedio del área para cada tipo histológico, en el mismo se observa que existen diferencias significativas

($p=0,019$), entre los valores promedio del área de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales.

DISCUSIÓN

Los trabajos sobre la implementación de técnicas de morfometría aplicadas a las enfermedades neoplásicas se han basado en la medición de determinados parámetros específicos del núcleo celular. El más común de estos parámetros es el área nuclear la cual se puede obtener a partir de la determinación del contorno. El estudio de dichos parámetros ha permitido obtener medidas cuantitativas que han sido analizadas como factores pronósticos.⁵

Diversos trabajos consultados coinciden en aseverar que desde hace algunas décadas se intenta establecer una clasificación basada en el tamaño nuclear que se relacione con un significado pronóstico de la evolución de los pacientes afectados por este tipo de enfermedad.^{8, 23}

En un estudio realizado por Sung Sun Kim se realizó la comparación de las características morfométricas del núcleo entre el carcinoma renal cromóforo y el oncocitoma renal. Los valores de estos parámetros estudiados en el oncocitoma reflejaron similitud con las cifras obtenidas a partir del estudio del carcinoma cromóforo; lo cual demuestra que estas variables morfométricas no son útiles para discriminar entre ellos; es decir, no aportan resultados significativos desde el punto de vista cuantitativo que avalen la utilidad de la morfometría con este fin. Ante tales conclusiones, este autor sugiere la implementación auxiliar de otros métodos de estudio que sean más específicos a la hora de emitir con certeza un diagnóstico diferencial entre estos tumores. Entre estos métodos se destacan la inmunohistoquímica, y la microscopía electrónica.²⁰

Sánchez Zalabardo I señala que el aumento del área nuclear se relaciona con una disminución de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad, observando una asociación estrecha al grado nuclear de Fuhrman.²³

En el hospital regional Reina Sofía de Córdoba se realizó una revisión de 279 biopsias renales, de las cuales 74 correspondían a carcinomas renales y 63 de ellas

a la variedad de células claras y a partir de la utilización de métodos morfométricos se confirmó que los núcleos celulares en el carcinoma renal grado II son de un tamaño inferior a los de las neoplasias clasificadas como grado III.⁴⁶

En este sentido, Monge, investigador de la Universidad Médica de Catambria en España realizó un estudio de algunas variables morfométricas del núcleo, con el objetivo de compararlas con el tiempo de supervivencia de los pacientes, este autor identificó que los pacientes con tumores cuyas áreas nucleares tenían valores elevados tenían un tiempo de supervivencia menor que aquellos que presentaban áreas menores.³⁷

Ghana, investigador indio, estudió la correlación entre el grado nuclear de Fuhrman, realizando la morfometría nuclear tras el uso de técnicas inmunohistoquímicas, concluyó que ambos sistemas de gradación pueden ser propuestos para establecer el pronóstico de evolución y supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales.⁴⁷

En Argentina García Falcone y colaboradores que luego de realizar estudios morfométricos en el núcleo de las células renales, determinaron la existencia de diferencias entre el carcinoma cromóforo y el oncocitoma, este último de naturaleza benigna. Esta autora argentina logró discriminar con esta técnica la **presencia de "núcleos arrugados" con dos nucléolos en el carcinoma cromóforo, de** la presencia de núcleos redondos y monótonos, con nucléolo pequeño y único en el oncocitoma.²¹

En otro estudio en el departamento de patología de un hospital en la ciudad de Craiova, Rumania, se describieron las características histológicas de los diferentes subtipos de esta neoplasia y al describir al carcinoma papilar expresaron que sus células poseen un pequeño tamaño, con núcleos de pocas dimensiones, de tamaño uniforme, redondeado y en ocasiones pleomórfico, característica esta que determina el grado del tumor. Al hacer referencia al carcinoma de células claras expresan que las células del tumor exhiben redondez con un núcleo de localización

central y dimensiones no muy marcadas. En tanto al carcinoma cromóforo lo describen con núcleos típicamente uniformes, esféricos (o casi de este modo), de tamaño pequeño y carente de un nucléolo visible. En algunos casos los núcleos son más grandes y con prominente nucléolo, y estas diferencias del tamaño del núcleo son dependientes del grado de la tumoración.⁵⁰

CONCLUSIONES

El carcinoma cromóforo presentó mayores valores promedio de área que el resto de los tipos histológicos.

Los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales mostraron diferencias en sus valores promedios del área nuclear

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ovalle WK, Nahirney PC. Urinary system. En: Ovalle WK. Netter's Essential Histology. 2 ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 357-380.
2. Santana Ríos Z, Urdiales Ortiz A, Camarena Reynoso H, Fulda Graue S, Pérez Becerra R, Merayo Chalico C, et al. Cáncer de células renales, factores patológicos pronósticos y nuevas estrategias de estadificación. Rev Mex Urol [Internet]. 2011 [citado 20 May 2013]; 71(4): [aprox. 6 p.]. Disponible en http://www.revistamexicanadeurología.com/revistas/2011/español/julio-agosto/06_a0_cancer_de_celular.pdf
3. Rivero Rodríguez WR, Pradilla Valbuena JE, Pestana Del Castillo JL, Sarmiento Sarmiento GA, Ortiz Azuero BA, Salazar Rey MA. Carcinoma de células renales con compromiso de vena cava inferior: nuestra experiencia. Reporte de caso y revisión de la literatura. Urol Colomb [Internet]. 2011 [citado 25 May 2013]; 20(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1491/149122331007/>
4. Rey Reya D, León Ramírez D, López García P, Fernández Vázquez J, Benavente Delgado J, Ojea Calvo A. Indicadores pronósticos anatomopatológicos del cáncer de riñón. Act Urol Esp [Internet]. 2010 [citado 25 May 2013]; 34(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480610700127>
5. Conde Santos G. Valor pronóstico del tamaño nucleolar en el carcinoma de células renales mediante morfometría ultraestructural [Internet]. Barcelona: UABPM; 2006. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/51002/gcs1de1.pdf?sequence=1>

6. Ortega Hrescak MC, Ezquer AJ, Cenice F, Socolsky G, López R, López Galíndez AJ. Carcinoma de células renales: estadificación prequirúrgica por tomografía computada y su analogía con la anatomía patológica. Rev Argent Radiol [Internet]. 2013 [citado 25 May 2013]; 77(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-99922013000100002&script=sci_arttext

7. Paganini L, Villaronga A, González C, Bruno G, Vallejos J, Álvarez C, et al. Puesta al día: estadificación del carcinoma de células renales. Rev Argent Radiol [Internet]. 2012 [citado 28 May 2013]; 76(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922012000300007

8. Norman Pérez A, Chong López A, Pernas González A. Caracterización del cáncer renal, relación del tamaño tumoral y el grado nuclear con la supervivencia. Rev Cienc Med Haban [Internet]. 2014 [citado 2 Jun 2013]; 20(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revciemedhab/cmh-2014/cmh141e.pdf>

9. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas PA, Fernández Sarabia PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2006 [citado 25 may 2013]; 25(4): [aprox.3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086403002006000400001&script=sci_arttet

10. Benítez HA, Püschel TA. Modelando la varianza de la forma: Morfometría Geométrica. Aplicaciones en Biología Evolutiva. Int J Morphol [Internet]. 2014 [citado 8 Feb 2015]; 32(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v32n3/art41.pdf>

11. Torres LP, Rojas PD, Mengana SC, Manresa YR, Díaz EAB. Parámetros morfométricos de la mucosa en pacientes portadores de leucoplasia bucal con displasia epitelial. AMC [Internet]. 2013 [citado 8 Feb 2015]; 17(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/1357/447>
12. Senra Armas L, Odriozola Guitart A, Matos Lovaina E, Adelyn Morales Weng. Carcinoma renal de células claras en riñón ectópico presacro. Rev Cubana Med [Internet]. 2011 [citado 13 Ene 2013]; 50(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S003475232011000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Ramírez Escoto M. Sistema digestivo II: tubo digestivo. En: Departamento de biología celular y tisular: la práctica histológica. 2ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 124-9.
14. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nat Methods [Internet]. 2012 [citado 20 Jul 2015]; 9(7): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/nmeth/journal/v9/n7/full/nmeth.2089.htm>
15. Hartig SM. Basic image analysis and manipulation in ImageJ. Curr Protoc Mol Biol [Internet]. 2013 [citado 20 Jul 2015]; 14: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/23547012>

16. Sánchez Zalabrado D, López Ferrandis J, Arocena García-Tapia J, Rogojo Balboa JM, Fernández Montero JM, Rosell Costa D, et al. Clínica, diagnóstico y pronóstico del carcinoma renal. Actas Urol Esp [Internet]. 2002 [citado 10 Feb 2014]; 26(8): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480602728258>

17. Kim SS, Choi YD, Shim MK, Kim J, Cho YM, Jang JJ, et al. Microscopic and nuclear morphometric findings of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and tumor with overlapping histology. Ann Diag Pathol. [Internet]. 2012 [citado 20 Ene 2014] 16(6): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1092913412000342>

18. Martínez Cuevas JF. Caracterización morfométrica nuclear del carcinoma renal de células claras [Internet]. Córdoba: Universidad de Córdoba; 1991. Disponible en: <http://www.mastesis.com/tesis/caracterizacion+morfometrica+nuclear+del+carcinoma+renal+de+:35045>

19. Monge JM, Val Bernal JF, Buelta L, García Castrillo L, Asencio L. Selective nuclear morphometry as a prognostic factor of survival in renal cell carcinoma. Histol Histopathol [Internet]. 1999 [citado 20 Jul 2015]; 14(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9987656>

20. Mukhopadhyay SG, Mukherjee K, Manna AK. Renal Tumours in Adults with Correlation between Fuhrman Grading and Proliferative Marker. Iran J Pathol [Internet]. 2015 [citado 10 Sep 2015]; 10(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539743/>

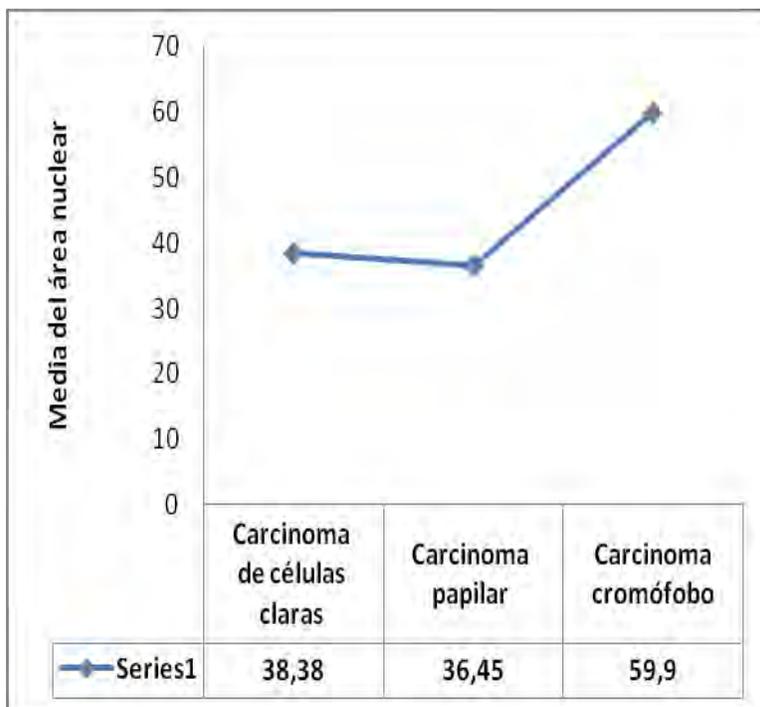
21. García Falcone MM. Carcinoma renal cromóforo (variante eosinofila) vs. oncocitoma renal: dos tumores parecidos pero diferentes. [Internet]. 2013 [citado 20 Ene 2014] Disponible en:

http://es.slideshare.net/moni_gf/carcinoma-renal-cromofobo-variante_eosinofila-vs-oncocitoma-renal-dos-tumores-parecidos-pero-diferentes

22. Stîngă AC, Stîngă AS, Simionescu C, Mărgăritescu C, Cruce M. Histopathological Study of Renal Cell Carcinoma. Curr Health Sci J [Internet]. 2009 [citado 15 Sep 2015]; 35(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.chsjournal.org/archive/vol-35-no1-2009/original-papers/histopathological-study-of-renal-cell-carcinoma>

Anexos

Gráfico 1. Valores promedio del área nuclear para cada tipo histológico.



p=0,019

Tabla 1. Valores del área nuclear de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de células renales.

Tipos Histológicos	n	Área Nuclear(μm^2)	
		Media	SD
Carcinoma de células claras	21	38,38	21,21
Carcinoma papilar	4	36,45	12,60
Carcinoma cromóforo	5	59,90	3,35